

# 抗病毒治疗提高乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者两年生存率

叶协琼<sup>1</sup> 高方媛<sup>1</sup> 孙乐<sup>2</sup> 王瑞<sup>1</sup> 陈佳良<sup>2</sup> 耿明凡<sup>2</sup> 李晓姝<sup>1</sup> 王宪波<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨乙型肝炎病毒(HBV) DNA水平和抗病毒治疗对HBV相关的原发性肝癌(HBV-PLC)患者预后的影响。**方法** 回顾性分析2008年1月至2012年12月首都医科大学附属北京地坛医院收治的632例HBV-PLC患者的临床资料。收集病毒学指标及其他基线数据,根据肝癌发生前至基线确诊时是否抗病毒治疗分为确诊前抗病毒组(230例)和确诊前未抗病毒组(402例);进一步根据肝癌确诊前未抗病毒组(402例)在确诊后是否抗病毒分为确诊后抗病毒组(325例)和确诊后未抗病毒组(77例)。运用Kaplan-Meier生存曲线对不同组间的生存率进行分析比较。**结果** Cox多因素分析显示肿瘤数量、直径、门脉栓塞、天门冬氨酸氨基转移酶、 $\gamma$ -谷氨酰基转肽酶、甲胎蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞比值、BCLC分期、基线HBV DNA载量均为影响患者预后的独立危险因素,相对危险度[Exp( $\beta$ )]分别为1.309、1.734、1.599、1.002、1.001、1.486、1.200、2.528和1.282。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,与HBV DNA阳性组相比,HBV DNA低于检测下限患者的2年生存率显著升高( $\chi^2=7.297$ ,  $P=0.007$ );分层分析显示,基线HBV DNA < 500 IU/ml组与HBV DNA  $\geq 10^5$  IU/ml组的生存率差异具有统计学意义( $\chi^2=6.735$ ,  $P=0.009$ )。确诊前抗病毒组的两年生存率显著高于确诊前未抗病毒组( $\chi^2=33.792$ ,  $P=0.000$ );进一步结果显示,确诊后抗病毒组的两年生存率显著高于确诊后未抗病毒组( $\chi^2=33.179$ ,  $P=0.000$ )。**结论** HBV相关的原发性肝癌患者的基线HBV DNA的水平与其预后密切相关,HBV DNA水平越高预后越差,而抗病毒治疗能够显著提高患者的两年生存率。

**【关键词】** 肝炎病毒,乙型;原发性肝癌;预后;病毒载量;抗病毒治疗

**Improvement of improve the two years survival rate of patients with hepatitis B virus-related primary liver cancer after antiviral treatment** Ye Xieqiong<sup>1</sup>, Gao Fangyuan<sup>1</sup>, Sun Le<sup>2</sup>, Wang Rui<sup>1</sup>, Cheng Jialiang<sup>2</sup>, Geng Mingfan<sup>2</sup>, Li Xiaoshu<sup>1</sup>, Wang Xianbo<sup>1</sup>. <sup>1</sup>The Center of Integrated Traditional and Western Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; <sup>2</sup>Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: Wang Xianbo, Email: wangxianbo0638@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between HBV DNA, antiviral therapy and prognosis of patients with hepatitis B virus-related primary liver cancer (HBV-PLC). **Methods** Total of 632 patients diagnosed as HBV-PLC between January 2008 and December 2012 in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were analyzed, retrospectively. All the baseline data of the patients were recorded before treatment including the virus index. According to the antiviral therapy or not before diagnosis, all the patients were divided into the antiviral (230 cases) and non-antiviral groups (402 cases). Furthermore, the 402 cases without antiviral therapy were divided into the antiviral (325 cases) and non-antiviral groups (77 cases). The Kaplan-Meier survival analysis was performed to compare the overall survival of the patients with HBV-PLC in different groups. **Results** Multivariate Cox analysis showed that tumor number and diameter, the portal vein tumor thrombus, aspartate aminotransferase, gamma glutamyl transpeptidase, alpha fetoprotein,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.03.011

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81273743, No.81473641); 北京市中医药科技发展资金年度规划项目(No. J2013-15); 北京市卫生系统高层次人才专项(No. 2013-2-11)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心<sup>1</sup>; 100015 北京, 北京中医药大学<sup>2</sup>

通讯作者: 王宪波, Email: wangxianbo0638@163.com

neutrophils/lymphocyte ratio, BCLC staging and HBV DNA levels were the independent risk factors affecting the prognosis of HBV PLC [*Exp* ( $\beta$ ): 1.309, 1.734, 1.599, 1.002, 1.001, 1.486, 1.001, 1.486 and 1.282, respectively]. The Kaplan-Meier survival analysis showed that the HBV DNA negative group had higher two-year survival rate than HBV DNA positive group ( $\chi^2 = 7.297$ ,  $P = 0.007$ ). Stratification analysis showed that the survival of rates of HBV DNA < 500 IU/ml group and HBV DNA  $\geq 10^5$  IU/ml group were with significant difference ( $\chi^2 = 6.735$ ,  $P = 0.009$ ). Compared with non-antiviral therapy before diagnosis, antiviral therapy could significantly increase the two-year survival rate ( $\chi^2 = 33.792$ ,  $P = 0.000$ ). Meanwhile, after the antiviral therapy in the observation period after diagnosis could also increase the rate of two-year survival patients with HBV-PLC ( $\chi^2 = 33.179$ ,  $P = 0.000$ ). **Conclusions** The HBV DNA level is closely related to the prognosis of patients with HBV-PLC. In addition, antiviral treatment could improve the two-year survival rates of patients with HBV-PLC.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Primary liver cancer; Prognosis; Viral load; Antiviral therapy

原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 是指由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤, 是全世界最主要的恶性肿瘤之一, 主要为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[1]</sup>。在最新的全球癌症报告中, 2012年的原发性肝癌新发患者为78.25万, 死亡患者74.55万, 居癌症死亡第二位<sup>[2]</sup>。在我国其危害更为严峻, 历年调查结果显示其占我国肿瘤死亡人数的第二位, 占全世界肝癌死亡总数的55%<sup>[3]</sup>。原发性肝癌患者5年的生存率仅为30%~40%, 其主要的致死原因是术后肿瘤的高复发率和高转移率<sup>[4]</sup>。在我国, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 慢性感染是PLC发生的主要病因。HBV-PLC发生的病毒学因素有HBV DNA水平、HBsAg持续阳性时间、病毒基因型、C区启动子变异等<sup>[5]</sup>。本研究重点分析基线HBV DNA水平、确诊前抗病毒治疗、确诊后抗病毒治疗与PLC患者两年生存率的关系, 为HBV-HCC患者进行抗病毒治疗提供更有力的依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院2008年1月至2012年12月收治的632例首次确诊为HBV-PLC患者的临床资料, 所有入组患者均符合2012年《原发性肝癌诊疗指南》中原发性肝癌的诊断标准<sup>[6]</sup>, 排除非首次确诊的HBV-PLC患者、合并其他病毒学肝炎、遗传代谢性肝脏疾病、或合并有严重的心、脑、肺等器质性病变的患者。

### 二、研究方法

以确诊为HBV-PLC时间作为研究起点, 观察患者的生存时间和两年的生存率。应用调查表记录

患者的一般资料、影像学结果 (肿瘤数量、肿瘤直径、淋巴结转移、门脉侵犯等)、生化指标 (天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、凝血酶原活动度、甲胎蛋白、肌酐)、病毒学指标 (HBV DNA载量、HBV表面标志物)。根据患者PLC发生前至基线确诊时是否抗病毒分为PLC确诊前抗病毒组 (230例) 和PLC确诊前未抗病毒组 (402例); 进一步根据PLC确诊前未抗病毒组 (402例) 在PLC确诊后是否接受了抗病毒治疗分为PLC确诊后抗病毒组 (325例) 和PLC确诊后未抗病毒组 (77例)。所有患者是否接受抗病毒治疗根据《原发性肝癌诊疗规范》<sup>[6]</sup>、《原发性肝癌规范化诊治的专家共识》<sup>[3]</sup>和患者意愿。观察患者的两年生存率, 分析HBV DNA水平、确诊前是否抗病毒治疗、确诊后是否抗病毒治疗与生存预后的关系。

### 三、统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析, 计量资料均进行正态性检验及方差齐性检验, 符合正态性分布采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间数据比较采用 *t* 检验; 不符合正态分布的以中位数 (四分位间距) 表示, 非正态分布或方差不齐采用秩和检验; 计数资料用频数和百分位数表示, 采用  $\chi^2$  检验。生存分析采用Kaplan-Meier方法、Log-rank法检验。所有的统计检验均采用  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、入组患者的一般资料

本研究收集的632例患者中, 男性532例 (84.2%), 女性100例 (15.8%), 年龄27~84 ( $53.9 \pm 9.7$ ) 岁; 肿瘤数量  $\geq 3$  个患者223例; 肿瘤直径  $\geq 5$  cm的患者209例; 58例患者确诊时已

发现淋巴结转移;173例患者出现门静脉侵犯;有吸烟史患者247例,饮酒史245例,HCC家族史97例;HBV DNA阳性患者( $\geq 500$  IU/ml)342例,HBV DNA低于检测下限( $< 500$  IU/ml)的患者290例;PLC确诊前抗病毒者230例、PLC确诊前未抗病毒者402例。生存组和死亡组的主要各指标比较详见表1。

## 二、Cox单因素、多因素回归分析

在纳入的协变量中以下因素对HBV-PLC

的生存时间和预后有影响( $P$ 均 $< 0.05$ ),分别为性别、年龄、肿瘤数量、肿瘤直径、门脉癌栓(PVTT)、淋巴结转移、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、血清白蛋白(albumin, ALB)、 $\gamma$ -谷氨酰基转肽酶(GGT)、肌酐(Gr)、甲胎蛋白(AFP)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、MELD评分、BCLC分期、HBV DNA、确诊前抗病毒治疗、确诊后抗病毒。其中年龄、白蛋白、确诊前抗病毒治

表1 632例HBV相关原发性肝癌患者的基线情况

指标	死亡组(317例)	生存组(315例)	统计量	P值
男/女	281/36	251/64	$\chi^2 = 9.525$	0.002
年龄(岁)	$52.6 \pm 9.3$	$55.1 \pm 10.0$	$t = -3.189$	0.001
饮酒史	150	95	$\chi^2 = 19.599$	0.000
HCC家族史	55	42	$\chi^2 = 1.962$	0.185
肿瘤数量 $\geq 3$ 个	163	60	$\chi^2 = 72.510$	0.000
肿瘤直径 $\geq 5$ cm	167	42	$\chi^2 = 110.522$	0.000
PVTT	170	312	$\chi^2 = 180.069$	0.000
淋巴结转移	56	131	$\chi^2 = 252.045$	0.000
ALT(IU/L)	42.2(28.4~71.1)	32.3(22.9~49.3)	$Z = -4.630$	0.000
AST(IU/L)	59.1(35.9~99.2)	34.5(26.1~54.3)	$Z = -8.606$	0.000
TBil( $\mu$ mol/L)	23.4(15.7~38.7)	16.7(11.9~23.0)	$Z = -7.012$	0.000
ALB(g/L)	36.0(31.1~40.1)	38.7(33.4~42.7)	$Z = -4.699$	0.000
GGT(IU/L)	114.4(50.0~197.1)	40.8(24.4~69.3)	$Z = -10.948$	0.000
Gr( $\mu$ mol/L)	65.0(57.3~75.0)	67.4(58.0~77.0)	$Z = -1.167$	0.243
AFP $\geq 400$ ng/ml	127	35	$\chi^2 = 69.475$	0.000
BCLC分期			$\chi^2 = 335.348$	0.000
A	45	246		
B	56	63		
C	177	4		
D	39	3		
MELD评分	5.9(3.3~9.0)	4.4(1.9~7.0)	$Z = -5.211$	0.000
NLR	3.19(2.2~4.5)	1.8(1.3~2.3)	$Z = -13.042$	0.000
HBV DNA $\geq 500$ IU/ml/ $< 500$ IU/ml	186/131	156/159	$\chi^2 = 5.329$	0.021
HBV DNA( $\bar{x} \pm s$ , Log <sub>10</sub> IU/ml)				
500~10 <sup>4</sup>	$3.52 \pm 0.35$	$3.33 \pm 0.35$	$t = 2.473$	0.015
10 <sup>4</sup> ~10 <sup>5</sup>	$4.54 \pm 0.26$	$4.61 \pm 0.30$	$t = -1.203$	0.232
$\geq 10^5$	$5.98 \pm 0.76$	$5.88 \pm 0.62$	$t = 0.874$	0.383
手术切除(例,有/无)	13/304	76/239	$\chi^2 = 52.371$	0.000
TACE(例,有/无)	207/110	249/66	$\chi^2 = 14.462$	0.000
RFA(例,有/无)	72/245	175/140	$\chi^2 = 71.582$	0.000
PLC确诊前抗病毒者/未抗病毒者	82/235	148/167	$\chi^2 = 30.436$	0.000

注:门脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT);丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT);天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST);总胆红素(total bilirubin, TBil);血清白蛋白(albumin, ALB); $\gamma$ -谷氨酰基转207肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, GGT);肌酐(creatinine, Gr);甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP);中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophils/lymphocyte ratio, NLR);肝动脉化疗栓塞术(transhepatic arterial chemotherapy and embolization, TACE);射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)

疗、确诊后抗病毒治疗4个自变量的 $Exp(\beta) < 1$ , 表示协变量增加时死亡风险下降, 为保护因素(见表2)。将单因素分析有显著意义的变量引入Cox比例风险回归模型进行多因素分析, 结果表明对HBV PLC的生存时间有显著影响的预后因素有肿瘤数量、肿瘤直径、PVT、AST、GGT、AFP、NLR、BCLC分期、HBV DNA ( $P$ 均 $< 0.05$ ), 详见表3。

### 三、HBV DNA水平与预后的关系

与HBV DNA阳性组相比, HBV DNA低于检测下限组患者的生存率显著升高( $\chi^2=7.297, P=0.007$ ), 见图1。进一步对HBV DNA水平进行分层分析, HBV DNA  $< 500$  IU/ml组与HBV DNA  $\geq 10^5$  IU/ml组患

者的生存率差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.735, P = 0.009$ ), 而其他各组间差异均无统计学意义: HBV DNA  $< 500$  IU/ml组与HBV DNA  $500 \sim 10^4$ 组、HBV DNA  $10^4 \sim 10^5$ 组间差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.323, P = 0.127; \chi^2 = 2.899, P = 0.089$ ); HBV DNA  $500 \sim 10^4$ 组与HBV DNA  $10^4 \sim 10^5$ 组、HBV DNA  $\geq 10^5$ 组间差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.017, P = 0.896; \chi^2 = 0.250, P = 0.617$ ); HBV DNA  $10^4 \sim 10^5$ 组与HBV DNA  $\geq 10^5$ 组间差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.140, P = 0.708$ ), 见图2。

四、HCC确诊前是否抗病毒治疗与预后的关系  
本研究共632例患者, PLC确诊前抗病毒组230

表2 632例 HBV 相关的原发性肝癌 Cox 单因素分析

选入变量	回归系数 ( $\beta$ )	标准误 (S.E.)	Wald统计量 (Z)	P值 (Sig)	相对危险度 $Exp(\beta)$	95%CI
性别	0.522	0.177	8.676	0.003	1.685	1.191~2.384
年龄	-0.020	0.006	11.697	0.001	0.980	0.969~0.992
肿瘤数量 $\geq 3$ 个	1.027	0.113	82.226	0.000	2.792	2.236~3.486
肿瘤直径 $\geq 5$ cm	1.360	0.115	140.345	0.000	3.895	3.110~4.877
PVT	2.229	0.124	325.560	0.000	9.291	7.293~11.836
淋巴结转移	1.285	0.150	73.071	0.000	3.615	2.693~4.854
AST (IU/L)	0.003	0.000	44.359	0.000	1.003	1.002~1.003
TBil ( $\mu$ mol/L)	0.007	0.001	54.358	0.000	1.007	1.005~1.009
ALB (g/L)	-0.039	0.008	23.506	0.000	0.961	0.946~0.977
GGT (IU/L)	0.005	0.000	232.363	0.000	1.005	1.004~1.005
Gr ( $\mu$ mol/L)	0.004	0.002	5.451	0.020	1.004	1.001~1.008
AFP $\geq 400$ ng/ml	1.146	0.118	94.916	0.000	3.144	2.497~3.959
NLR	0.312	0.022	207.980	0.000	1.366	1.310~1.426
MELD评分	0.076	0.011	49.716	0.000	1.079	1.056~1.102
BCLC分期	1.145	0.057	398.781	0.000	3.143	2.809~3.517
HBV DNA	0.302	0.114	7.000	0.008	1.353	1.081~1.692
确诊前抗病毒	-0.719	1.129	31.311	0.000	0.487	0.379~0.627
确诊后抗病毒	-0.815	0.149	30.036	0.000	0.442	0.331~0.592

表3 632例 HBV 相关的原发性肝癌 Cox 多因素分析

选入变量	回归系数 ( $\beta$ )	标准误 (S.E.)	Wald统计量 (Z)	P值 (Sig)	相对危险度 $Exp(\beta)$	95%CI
肿瘤数量 $\geq 3$ 个	0.269	0.119	5.097	0.024	1.309	1.036~1.653
肿瘤直径 $\geq 5$ cm	0.550	0.131	17.609	0.000	1.734	1.341~2.242
PVT	0.469	0.159	8.704	0.003	1.599	1.171~2.184
AST	0.002	0.001	6.069	0.014	1.002	1.000~1.003
GGT (IU/L)	0.001	0.001	4.544	0.033	1.001	1.000~1.002
AFP $\geq 400$ ng/ml	0.396	0.135	8.560	0.003	1.486	1.140~1.938
NLR	0.183	0.027	44.719	0.000	1.200	1.000~1.002
BCLC分期	0.927	0.079	139.102	0.000	2.528	2.167~2.949
HBV DNA	0.248	0.122	4.124	0.042	1.282	1.009~1.629



例, 其中HBV DNA  $\geq 500$  IU/ml的患者42例, HBV DNA  $< 500$  IU/ml的患者188例; PLC确诊前未抗病毒治疗组402例, 其中HBV DNA  $\geq 500$  IU/ml的患者300例, HBV DNA  $< 500$  IU/ml的患者102例。比较两组患者的两年生存率, 在PLC确诊前抗病毒治疗组生存148例、死亡82例; 在PLC确诊前未抗病毒治疗组生存167例、死亡235例。Kaplan-Meier曲线分析显示, 确诊前抗病毒治疗组的两年生存率显著高于确诊前未抗病毒治疗组 ( $\chi^2 = 33.792$ ,  $P < 0.001$ ), 见图3。

#### 五、HCC确诊后是否抗病毒治疗与预后的关系

本研究进一步根据确诊前未抗病毒治疗组402例患者在确诊后是否接受了抗病毒治疗分为PLC确诊后抗病毒治疗组和HCC确诊后未抗病毒治疗组, PLC确诊后抗病毒治疗组325例中HBV DNA  $\geq 500$  IU/ml的患者265例, HBV DNA  $< 500$  IU/ml的患者60例; PLC确诊后未抗病毒治疗组77例中HBV DNA  $\geq 500$  IU/ml的患者35例, HBV DNA  $< 500$  IU/ml的患者42例。比较两组的两年生存率, PLC确诊后抗病毒治疗组生存173例、死亡62例; PLC确诊后未抗病毒治疗组生存15例、死亡62例。Kaplan-Meier曲线分析显示, 确诊后抗病毒治疗组

的两年生存率显著高于确诊后未抗病毒治疗组 ( $\chi^2 = 33.179$ ,  $P < 0.001$ ), 见图4。

## 讨 论

原发性肝癌病情进展快, 预后差, 并且发病率逐年升高。近年来原发性肝癌的临床研究虽然取得了一定的进展但仍面临严峻挑战。在分析原发性肝癌的生存预后中, 性别、年龄、饮酒史、肿瘤数量、肿瘤直径、PVTT、淋巴结转移、AST、TBil、ALB、GGT、AFP、MELD评分、BCLC分期、HBV DNA均为HCC患者生存预后的影响因素<sup>[7-8]</sup>, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心还研究发现NLR是原发性肝癌的一个独立的预测因子<sup>[8]</sup>。Ahn等<sup>[9]</sup>对HBeAg阴性伴有HBV DNA水平升高的HCC患者的临床结局进行研究, 结果表明男性、肝硬化、基线高HBV DNA载量、缺乏抗病毒治疗是独立危险因素。本研究结果显示, 影响PLC患者预后的危险因素除肿瘤数量、肿瘤直径、PVTT、AST、GGT、AFP、NLR和BCLC分期外, HBV DNA是增加PLC患者死亡风险的的危险因素。

本研究通过Kaplan-Meier生存分析进一步表

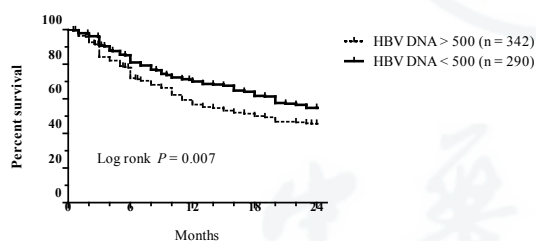


图1 632例HBV DNA低于检测下限组和HBV DNA阳性组患者两年生存曲线

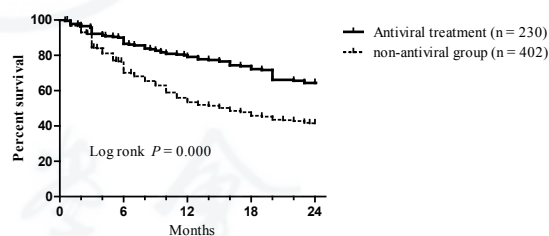


图3 632例患者确诊前抗病毒治疗组和确诊前未抗病毒治疗组两年生存曲线

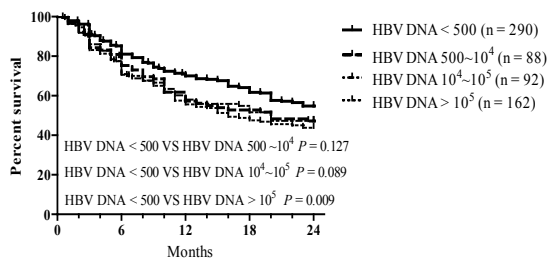


图2 HBV DNA  $< 500$ 、 $500 \sim 10^4$ 、 $10^4 \sim 10^5$ 和  $> 10^5$  拷贝/ml组患者两年生存曲线

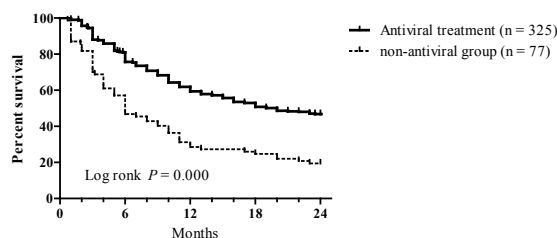


图4 确诊前未抗病毒治疗组402例患者确诊后抗病毒治疗组和未抗病毒治疗组两年生存曲线

明HBV DNA水平与PLC的预后紧密相关, HBV DNA  $\geq 10^5$  IU/ml在PLC患者的病死率中具有显著的高风险, HBV DNA载量是预测其生存预后的重要因素。Shao等<sup>[10]</sup>对72例进行索拉非尼和抗血管生成治疗的晚期HCC患者和Lim等<sup>[11]</sup>对78例使用索拉非尼治疗的晚期HCC患者研究HBV DNA水平与患者的预后, 均显示高载量HBV DNA与低生存率的预后不良。臧允红等<sup>[12]</sup>对HBV DNA阳性的中晚期肝癌预后的研究显示病毒载量并不影响HBV DNA阳性的中晚期肝癌患者的生存期。Yang等<sup>[13]</sup>对130例使用索拉非尼治疗的晚期HCC患者研究表明, 基线HBV DNA  $\leq 10^4$  拷贝/ml的患者生存率显著高于基线HBV DNA  $> 10^4$  拷贝/ml患者。Wang等<sup>[14]</sup>对cccDNA和肝内总HBV DNA载量的比率来预测HCC的预后研究显示, cccDNA/肝内总HBV DNA载量越低, 预后越差。

因此, 抗病毒治疗降低HBV DNA水平是提高PLC患者生存率的关键。抗病毒治疗对预防原发性肝癌的发生发展、减少PLC复发、减少终末期肝病事件的发生和提高HBV-PLC患者的生存率非常重要<sup>[15-16]</sup>。Gordon等<sup>[17]</sup>研究表明对HBV DNA载量  $> 20\,000$  IU/ml经过抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者发生HCC的风险显著低于未抗病毒治疗的患者。经过拉米夫定抗病毒治疗能显著地降低慢性乙型肝炎肝硬化患者的HCC发生率<sup>[18]</sup>。Yin等<sup>[19]</sup>表明年龄、男性、肝硬化、HBV的C1653T、T1753V、A1762T/G1764A突变是慢性乙型肝炎患者增加HCC发生率的独立危险因素, 抗病毒治疗能够降低携带A1762T/G1764A或C1653T患者的HCC发生率。本研究也表明, PLC确诊前抗病毒治疗可有效控制基线HBV DNA水平, 显著降低PLC的两年病死率。

HBV相关性PLC患者如HBV DNA阳性, 均应给予抗病毒治疗; HBV DNA低于检测下限者接受TACE、放射治疗、全身化疗治疗, 应高度重视HBV的再激活, 并密切检测HBV DNA<sup>[15]</sup>。本研究中, 基线时PLC确诊前未抗病毒患者402例在PLC确诊后有325例接受了抗病毒治疗, 而77例未接受抗病毒组治疗。Kaplan-Meier生存分析显示, PLC确诊后抗病毒治疗组两年生存率显著高于PLC确诊后未抗病毒治疗组。Chong等<sup>[20]</sup>和Huang等<sup>[21]</sup>抗病毒治疗与肝切除术HCC患者预后的研究表明, 抗病毒治疗显著提高肝切除术后的HCC患者生存

率, 改善复发后的肝功能。Hung等表明肝切除术后1个月HBV DNA  $> 20\,000$  IU/ml、淋巴结转移、微卫星结节、术前APF  $> 100$  ng/ml是HCC复发的独立危险因素, 而术前抗病毒治疗是HCC复发的独立保护因素<sup>[22]</sup>。Xu等<sup>[23]</sup>对TACE术后HCC患者予以拉米夫定治疗能提高患者总体生存率。Dan等<sup>[24]</sup>表明抗病毒治疗是RFA术后HCC患者低复发率的独立相关因素。Xu等<sup>[25]</sup>表明抗病毒可治疗延长使用索拉非尼的晚期HCC患者的整体生存期, 尤其是BCLC C期患者和高HBV DNA载量患者的生存期。

总之, HBV-PLC患者的HBV DNA水平与其预后密切相关, HBV DNA水平越高预后越差, 而抗病毒治疗能够显著提高患者的生存率。所以对慢性乙型肝炎患者、肝硬化和HBV-PLC患者定期检测其HBV DNA水平, 同时积极采用抗病毒治疗, 对提高PLC患者的生存率具有重要意义。

## 参 考 文 献

- 1 Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(8):448-458.
- 2 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- 3 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12(5):321-328.
- 4 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2011, 365(12):1118-1127.
- 5 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 2012, 142(6):1264-1273.
- 6 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10):929-946.
- 7 Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(29):3647-3655.
- 8 Gao FY, Li XX, Geng MF, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio: an independent predictor of survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(11):e639.
- 9 Ahn JM, Sinn DH, Gwak GY, et al. Prediction of clinical outcomes in hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B patients with elevated hepatitis B virus DNA levels[J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0144777.
- 10 Shao YY, Chen PJ, Lin ZZ, et al. Impact of baseline hepatitis B viral DNA levels on survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Res, 2011, 31(11):4007-4011.
- 11 Lim S, Han J, Kim GM, et al. Hepatitis B viral load predicts survival in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(6):1024-1031.
- 12 李焱, 程朋. 中晚期肝癌临床治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(3):233-236.
- 13 Yang Y, Wen F, Li J, et al. A high baseline HBV load and antiviral

- therapy affect the survival of patients with advanced HBV-related HCC treated with sorafenib[J]. *Liver Int*,2015,35(9):2147-2154.
- 14 Wang Q, Fiel MI, Luan W, et al. Impact of intrahepatic hepatitis B DNA and covalently closed circular DNA on survival after hepatectomy in HBV-associated hepatocellular carcinoma patients[J]. *Ann Surg Oncol*,2013,20(12):3761-3770.
- 15 肝细胞癌抗病毒治疗专家组. HBV/HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*,2014,30(5):390-395.
- 16 Wang JP, Kao FY, Wu CY, et al. Nucleos(t)ide analogues associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients: a population-based cohort study[J]. *Cancer*,2015,121(9):1446-1455.
- 17 Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection and development of hepatocellular carcinoma in a US population[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2014,12(5):885-893.
- 18 Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, et al. Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection[J]. *J Gastroenterol*,2012,47(5):577-585.
- 19 Yin J, Wang J, Pu R, et al. Hepatitis B virus combo mutations improve the prediction and active prophylaxis of hepatocellular carcinoma: a clinic-based cohort study[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*,2015,8(10):978-988.
- 20 Chong CC, Wong GL, Wong VW, et al. Antiviral therapy improves post-hepatectomy survival in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective-retrospective study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2015,41(2):199-208.
- 21 Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*,2015,261(1):56-66.
- 22 Hung IF, Wong DK, Poon RT, et al. Risk factors and post-resection independent predictive score for the recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*,2016,11(2):e0148493.
- 23 Xu X, Huang P, Tian H, et al. Role of lamivudine with transarterial chemoembolization in the survival of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2014,29(6):1273-1278.
- 24 Dan JQ, Zhang YJ, Huang JT, et al. Hepatitis B virus reactivation after radiofrequency ablation or hepatic resection for HBV-related small hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *Eur J Surg Oncol*,2013,39(8):865-872.
- 25 Xu L, Gao H, Huang J, et al. Antiviral therapy in the improvement of survival of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2015,30(6):1032-1039.

(收稿日期: 2015-10-27)

(本文编辑: 孙荣华)

叶协琼, 高方媛, 孙乐, 等. 抗病毒治疗提高乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者两年生存率[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2016,10(3):304-310.